

Aus der medizinischen Universitätsklinik Zürich
Direktor: Prof. Dr. med. W. Löffler
Arbeit unter Leitung von Priv. Doz. Dr. S. Moeschlin, Oberarzt

Klinische Untersuchungen über den Einfluss eines Produktes aus der Reihe der basischen Ester auf Ulcusbeschwerden, vegetative Dystonien und spa- stische Zustände der glatten Muskulatur

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von
Max Nötzli
von Zürich

Genehmigt auf Antrag von
Prof. Dr. med. W. Löffler und Priv. Doz. Dr. med. S. Moeschlin

Juris-Verlag Zürich
1954

Aus der medizinischen Universitätsklinik Zürich
Direktor: Prof. Dr. med. W. Löffler
Arbeit unter Leitung von Priv. Doz. Dr. S. Moeschlin, Oberarzt

Klinische Untersuchungen über den Einfluss eines Produktes aus der Reihe der basischen Ester auf Ulcusbeschwerden, vegetative Dystonien und spa- stische Zustände der glatten Muskulatur

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von

Max Nötzli

von Zürich

Genehmigt auf Antrag von

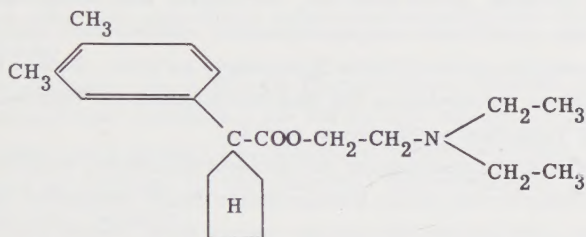
Prof. Dr. med. W. Löffler und Priv. Doz. Dr. med. S. Moeschlin

Juris-Verlag Zürich
1954

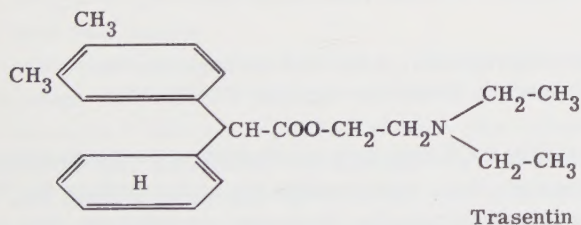
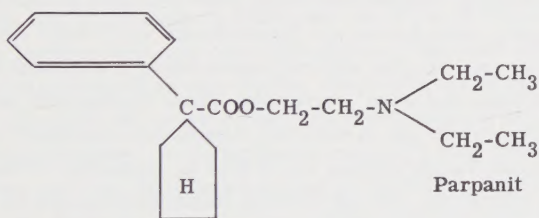


Chemie

Das Hydrochlorid des Diäthylaminoäthyl-o-xylyl-cyclopentan-carboxylats* ist verwandt dem Parpanit und in weiteren Grenzen auch dem Trasentin. Seine chemische Konstitutionsformel lautet:



Zum Vergleich seien auch die Formeln von Parpanit und Trasentin aufgeführt:



Dieses Präparat wurde von uns klinisch bei Patienten mit ulcera peptica, vegetativer Dystonie und spastischen Zuständen der glatten Muskulatur sowie bei zehn normalen Probanden auf seine Verträglichkeit und therapeutische Wirksamkeit geprüft. Als Abkürzung wird das Präparat in der folgenden Arbeit unter der No. G 3012 besprochen.

* Dieses Präparat wurde in den Laboratorien der I.R. Geigy A.-G. entwickelt und uns als Versuchspräparat G 3012 zur klinischen Untersuchung freundlicherweise zur Verfügung gestellt.

Pharmakologische Untersuchungen

Das Präparat G 3012 hat sich bei der pharmakologischen Prüfung als vegetatives Spasmolyticum und Sedativum in seiner nicht nur kurativ-, sondern auch prophylaktisch-spasmolytischen Wirkung am isolierten Kaninchendarm dem Atropin insofern überlegen erwiesen, als es nicht nur, wie dieses, eine neural-spasmolytische, das heisst: dem Azetylcholin entgegenwirkende, sondern auch eine dem Papaverin ähnliche muskulär-spasmolytische Komponente aufweist. Ebenso konnte am Kaninchen eine deutliche Verminderung der Magensaftazidität bei Verabreichung von G 3012 während des Versuches nachgewiesen werden.

Neben der leicht blutdrucksenkenden und gefässdilatierenden Wirkung von G 3012 fällt im Tierversuch die grosse therapeutische Breite besonders angenehm auf. Nebenwirkungen, wie sie vom Atropin her bekannt sind, liessen sich erst nach Verabreichung der 12- bis 60-fachen therapeutischen Dosis feststellen.

An der Kaninchencornea zeigte G 3012 einen deutlich analgesierenden Effekt. Auch auf der menschlichen Zungenschleimhaut lässt sich eine kurzdauernde lokale Hypaesthesie erzeugen, wenn Spuren der Reinsubstanz von G 3012 mit ihr in Berührung gebracht werden; sie ist aber hier mit einem heftig brennenden Schmerz im Sinne einer "Hypaesthesia dolorosa" verbunden. Diese Eigenschaft der lokalen Reizung scheint das Präparat für die parenterale Anwendung ungeeignet zu machen, während nach peroraler Verabreichung von G 3012 in dragierter Form nie irgendwelche zusätzliche Schmerzen, die auf örtliche Reizerscheinungen im Magen-Darm-Kanal hätten schliessen lassen, auftraten.

Verträglichkeit und Nebenwirkungen

Nachdem sich G 3012 im Tierversuch bei Anwendung therapeutischer Dosen als völlig unschädlich erwiesen hatte, verabreichten wir es zur Prüfung der Verträglichkeit am Menschen insgesamt 10 gesunden Probanden verschiedenen Alters und Gewichts. Die Probanden nahmen während 5 bis 8 Wochen* täglich 3 x 2 bis 3 x 3 Dragées à 25 mg G 3012 ein. Sie empfanden während der probeweisen Medikation keinerlei Störung des Allgemeinbefindens, insbesondere keine Trockenheit im Mund, keine

* Einmal musste der Versuch wegen vorzeitiger Spitalentlassung des Probanden schon nach 3 Wochen abgebrochen werden.

Akkommodationsstörungen, kein Kopfweh, keinen Schwindel, keine Konzentrationschwäche, kein Herzklopfen und keine Änderung im Rhythmus von Miktion und Defäkation. Auch eine Steigerung der Dosis auf 6 x 2 Dragées wurde ohne subjektiv empfundene oder objektiv nachweisbare Nebenwirkungen ertragen. Nur Einzeldosen von 100 mg (4 Dragées) bewirkten eine deutliche Konzentrationsschwäche und, falls in nüchternem Zustand eingenommen, etwa 1/2 Stunde nach der Einnahme Trockenheit im Mund, ein eigenartiges Gefühl des "Beduseltseins" und Kopfdruck im Bereich der Stirn, ohne dass eigentliche Akkommodationsstörungen hätten nachgewiesen werden können.

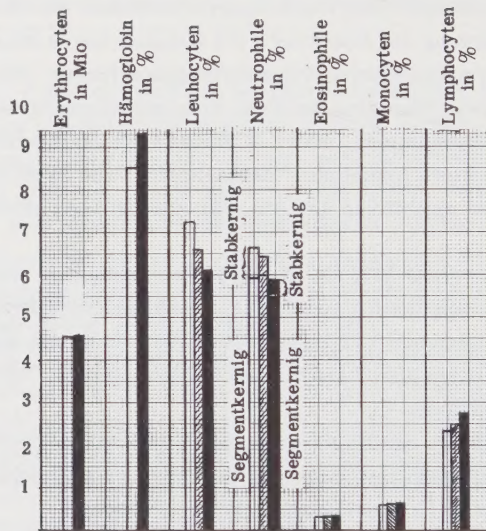
Von allen Patienten, die G 3012 als Therapeutikum erhielten, zeigte einer nach einmaliger, parenteraler Applikation von 100 mg eine eigenartige Benommenheit. Ein weiterer klagte nach gleicher Medikationsweise über Schwindel während alle ändern sich auch auf Befragen hin über keinerlei Nebenwirkungen, wie sie vom Atropin her bekannt sind, beklagten.

Die Puls-, Temperatur- und Blutdruckwerte schwankten während der Beobachtungszeit in den physiologischen Bereichen, zeigten aber (-die Blutdruckwerte im Gegensatz zum Tierversuch-) keinerlei eindeutige Veränderung.

Die Kontrollen der Blutbefunde in Abständen von 8 bis 14 Tagen zeigte in den meisten Fällen ein leichtes Ansteigen des Hämoglobins, was wohl auf den Klinikaufenthalt als solchen zurückzuführen sein dürfte. Die Erythrocytenwerte blieben annähernd konstant. Die Zahl der weissen Blutkörperchen nahm in den meisten Fällen während des Klinikaufenthaltes -in Uebereinstimmung mit dem Heilungsverlauf- ab. Parallel damit sahen wir eine Verminderung des prozentualen Anteils der Neutrophilen, insbesondere der Stabkernigen- und eine relative Zunahme der Mono- und Lymphocyten. (Kurve 1) Granulocytopenien oder toxische Veränderungen im Blutbild konnten nicht beobachtet werden.

Die wöchentlichen Urinkontrollen auf Zucker, Eiweiss und Urobilinogen sowie die Serum-Flockungsreaktionen mit Kephalin und Takata-Reagens zeigten keinerlei Anhaltspunkte für durch G 3012 hervorgerufene Nieren- oder Leberschädigungen.

Ob spättoxische oder allergische Erscheinungen durch G 3012 ausgelöst werden können, lässt sich nach diesen kurzen Vorversuchen noch nicht beurteilen. Solche Erscheinungen sind aber von den chemisch verwandten Produkten (Parpanit, Trasentin) bisher ebenfalls nicht bekannt.



Kurve 1.: zeigt die Durchschnittswerte der einzelnen Blutbefunde bei den Patienten am Anfang = , in der Mitte = , und am Schluss der Probezeit =

Verhalten der Säurewerte

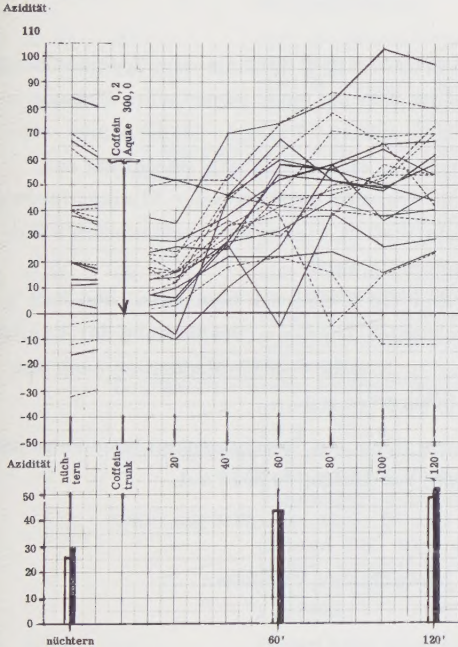
bei fraktionierter Magenausheberung unter G 3012 - Medikation

Da bei der pharmakologischen Prüfung beim Kaninchen durch G 3012 eine deutliche Senkung der Magensaftazidität auftritt, ähnlich wie sie bei gleicher Versuchsanordnung zum Beispiel auch beim Atropin oder Banthine gefunden wurde, haben wir untersucht, ob eine solche Wirkung auch beim Menschen festgestellt werden könne.

Wir haben dabei allerdings die Versuche nicht in der allgemein üblichen Form der Prüfung der momentanen Wirkung bei Applikation des Medikamentes "bei liegender Sonde" gewählt. Vielmehr gingen wir aus von der Auffassung, dass eine gute antazide Therapie nicht nur während ein bis zwei Stunden wirksam sein müsse, sondern eine länger dauernde Senkung der Säurewerte herbeiführen sollte, wie dies zum Beispiel durch kombinierte Verabreichung von Belladonna-Alkaloiden und Barbituraten erreicht werden kann. So haben wir bei sieben ambulant beobachteten Patienten mit funktionellen Magenbeschwerden mit oder ohne Gastritis eine erste Ausheberung vor Beginn und eine zweite 3 bis 6 Wochen später, also während der Medikation von

6 x 25 mg G 3012 vorgenommen. Des weitem wurden bei einem gesunden Probanden vor Medikationsbeginn drei Ausheberungen gemacht, dann je eine 8, 14 und 24 Tage nach Beginn der probeweisen Verabreichung von 6 x 25 mg G 3012. Die so erhaltenen Säurewerte lassen keinerlei Senkung der Magensaftazidität durch die gewählten G 3012-Dosen erkennen. (Kurve 2).

Gleichermassen angeordnete Untersuchungen an vier in der Klinik hospitalisierten Patienten zeigten ebenfalls kein Absinken der Säurewerte unter der G 3012-Therapie.



Kurve 2: oberhalb der Zeitmarkierung ist der kurvenmässige Verlauf der einzelnen, durch die Ausheberung erhaltenen Gesamtsäurewerte (-- = vor, — = während G 3012) aufgezichnet. Darunter sind die Durchschnittswerte aus den zehn Ausheberungen aufgetragen. (□ = vor, ■ = während der G 3012-Medikation)

Klinische Beobachtungen

G 3012 zeigte im pharmakologischen Versuch eine deutliche spasmolytische, lokalanaesthetische und säuresenkende Wirkung. Gestützt auf diese Resultate wurde an der medizinischen Klinik eine Serie von 20 Patienten mit Spasmen im Bereich der glatten Muskulatur oder mit Erkrankungen, bei denen üblicherweise therapeutisch ein Parasympatholyticum verabreicht wird - zum Beispiel Ulcus-Patienten - versuchsweise mit G 3012 behandelt.

Die folgende Zusammenstellung vermag nur einen sehr beschränkten Einblick in den Krankheitsverlauf zu bieten, weshalb wir uns bemüht haben, in einer ausführlichen Kasuistik möglichst viele der mitwirkenden Faktoren zu erfassen.

Tabelle 1

Diagnose	beschw.frei die Fälle:	gebessert die Fälle:	ungebessert die Fälle:	nicht beurteilbar die Fälle:
ulcera pept. veg. Dystonien Koliken	3, 12, 14 7, 8	4, 15, 20 10, 13, 17, 19	18 (Ca ventr.) 2, 5 1, 6, 16	11 9

Viermal (in den Fällen 1, 6, 16, 18) erwies sich G 3012 als dem Spasmocibalgin deutlich unterlegen; in einem Fall brachte die Klärung einer psychischen Spannungssituation Besserung, nachdem auch eine Reihe anderer Therapie-Massnahmen versagt hatte (Fall 2). Einmal (Fall 5) trat im Spital eine scheinbare Besserung auf, jedoch kehrten die Beschwerden, obwohl die Patientin auch nach der Klinikentlassung weiter G 3012 einnahm, kurz nach dem Spitalaustritt wieder auf, sodass nach 6 Wochen eine Wiederaufnahme in die Klinik notwendig wurde.

Nicht beurteilbar sind Fall 11, weil hier nie Schmerzen bestanden, und Fall 9, weil hier die Beschwerdefreiheit mit der causalen Therapie (Bekämpfung der Lambliasis) zusammenfällt. Immerhin traten hier auch unter G 3012-Medikation nach der Duodenalsondierung erneut kurzdauernde Schmerzen auf.

Nebenwirkungen: solche traten 2 mal in Form von Benommenheit oder Schwindel nach einmaliger parenteraler Verabreichung von 100 mg G 3012 auf.

Kasuistik der in der Klinik beobachteten Patienten:

1. A.S. 57 j. : die ziemlich feste Patientin wird wegen schwerem Herpes zoster am re Arm aufgenommen und leidet vom 8. Tag des Klinikaufenthaltes an angehäuften Gallenkoliken.
D.: Koliken bei Cholelithiasis
G 3012 im Anfall 1 - 2 mal 100 mg ohne Erfolg, auf Spasmocibalgin deutl. Linderung.
2. M.B. 25 j. : angebl. seit 2 Jahren beständige Schmerzen im re Oberbauch, besonders stark 1 1/2 Stunden nach dem Essen; ständig saures Aufstossen; erbreche Speisen, einmal blutig. Alk. Nik. neg.
Vor 2 Monaten angebl. röntgenolog. nachgewiesen: ulcus duod.
Dolentes Epigastrium, normale Säurewerte, röntgenologisch kein Ulcus mehr erkennbar.
D.: status nach Ulcus duodeni, Gastroduodenitis, vegetative Dystonie.
Erbricht Leube-Diät. G 3012 3 x 50 mg/die nach 3 Wochen abgesetzt weil keine Besserung; auf Ulcuskur keine Besserung.
Fast 2 Monate nach Spitaleintritt klären zwei Detektive eine Privatangelegenheit der Patientin auf. Daraufhin deutliche Besserung.

3. K.M. 18 j. : seit ca. 2 Jahren gelegentlich Schmerzen im Bauch, vor 6 Monaten plötzlich heftig, den ganzen Tag anhaltend. Seit-her 1/2 Std. nach d. Essen während 1/2 Std. Schmerzen im Oberbauch; nachts keine Schmerzen; zeitweise morgens vor d. Frühstück Beschwerden. Häufig saures Aufstossen. Alk. Nik. neg. Vor einem Monat angebl. röntgenol. ulcus ventr. festgestellt.
D.: ulcus ventriculi mit leicht hyperaciden Werten und hyperacider Gastritis.
Unter Leube 10 Tage später bereits besser, dann erst setzt G 3012-Therapie (zuerst 1 x, dann 3 x 50 mg / die) ein. Seither praktisch beschwerdefrei.
4. B.K. 32 j. : seit 10 Jahren Schmerzen und Brennen in Magengegend, ganzen Tag anhaltend, ohne Zusammenhang mit d. Essen. Häufiges Erbrechen. Seit 4 Wochen Zunahme der Beschwerden obwohl seit 3 Wochen kein Nik.-abusus mehr. In den letzten 3 Tagen angebl. 5 mal Hämatemesis.
D.: Magenblutung ohne röntgenweisbare Ulcusnische.
Unter Leube und Transfusionen zeitweise krampfartige Schmerzen im Oberbauch, die auf G 3012 (50 mg) anfänglich nachlassen, an einigen folgenden Tagen aber wieder auftreten. Nach zusätzlicher Verabreichung von Bellafolin keine Krämpfe mehr.
5. S.H. 49 j. : seit 4 Jahren Schmerzen im re Unterbauch ausstrahlend nach re Schulter und Oberschenkel. Vor einem Monat angebl. röntgenol. Ulcus duod. und chron. Gastritis festgestellt. Bei Diätfehlern (was nicht ertragen wird ist unklar!) angebl. Erbrechen.
D.: unklare Abdominalbeschwerden mit bds. klopfempfindl. Nierenlagern, druckempf. re Flanke und gürtelförmiger Head'scher Zone Th 9 - 12 re.
Bei Beschwerden nach diagnost. Untersuchungen (z. B. retrogrades Pyelogramm) sind 50 mg G 3012 ohne Wirkung, während 1 Amp. Spasmalgin deutl. Linderung bringt.
Während 3 Wochen tägl. 50 mg. G 3012, damit angebl. beschwerdefrei. Obwohl Pat. nach der Entlassung G 3012 in genannter Dosis weiter einnimmt, hat sie "draussen" sofort wieder Beschwerden, die ca. 6 Wochen später zu erneuter Hospitalisation zwingen.
6. K.H. 34 j. : Status nach Glomerulonephritis.
D.: Blasenentzündungen, Sphincterspasmus.
G 3012 100 mg: Benommenheit und Schwindel, keine Besserung der Beschwerden. Auf Octinsuppositorien deutlich gebessert.
7. M.E. 35 j. : unklare Beschwerden über Müdigkeit und Anämie 1944, 45, 49 und 51. Verdacht auf occulte Magenblutungen. 1/2 Päckli Zigaretten/die.
D.: Gastritis hyperacida ohne röntgenolog. nachweisbares Ulcus.
Leube vom Anfang an, damit rasche Besserung der Beschwerden. 8 Tage später Beginn mit G 3012 Medikation anfangs 1x, dann 3 x 50 mg / die. Besserung geht weiter. Beschwerdefrei entlassen.

8. H.K. 52 j. : seit ca 1/2 Jahr saures Aufstossen, Koliken im unteren Abdomen. Antacida ohne Wirkung. Hungergefühl, kein Erbrechen. 4 Zigarren oder Stumpen täglich.
D.: Gastritis hyperacida mit leichtem Meteorismus, röntgenologisch: Ulcus nicht nachweisbar.
Von Anfang an Leube und Cyclopal, damit Besserung. Nach 8 Tagen dazu noch 3 x 25 mg G 3012. Drei Tage danach beschwerdefrei. Beschwerdefrei entlassen.
9. P.E. 34 j. : vor ca. 1/2 Jahr plötzlich krampfartige Schmerzen manchmal während, häufiger nach dem Essen, 2 - 3 Std. dauernd. Nachts beschwerdefrei. Appendektomie bringt Besserung. Rückfall wenige Wochen nach Wiederaufnahme der Arbeit.
D.: Beschwerden im re Epigastrium bei Lambliasis, röntgenologisch suspicium ulc. duod.
Leichte Kost und G 3012. Auch während dieser Zeit sind teilw. Cyclopal, Spasmocibalg in Tabl. - und Supposit. - Form nötig. Nach Therapie mit Atebrin und Enterovioform lassen die Beschwerden nach. Schmerzen treten aber nach Duodenalsondierung auch unter Medikation von 3 x 50 mg. G 3012 auf.
10. M.J. 36 j. : "ambulat" wegen unklaren, vegetativ-dystonischen Beschwerden. Vor 3 Jahren wegen Gastritis hyperacida hospitalisiert. Damals keine Besserung unter Leube, Bellergal und Papaverin in hohen Dosen.
Jetzt angebl. Schmerzen in Magenegend, gegen Rücken ausstrahlend, wenn Magen leer sei. Fades Aufstossen vor allem morgens. Alle Speisen gut ertragen. 20 Zigaretten/die.
D.: Gastritis hyperacida chron., röntgenolog. kein Ulcus nachweisbar. Kost II fleischlos, später Leube fleischlos. Auf 100 mg G 3012 i.m. Schwindel. Unter obiger Kost und 3 x 50 mg G 3012 gehen Beschwerden deutlich zurück.
11. B.F. 21 j. : vor 1/2 Jahr wegen Magenblutung hospitalisiert. Auf Ulcuskur damals beschwerdefrei.
Vor 4 Wochen nachts plötzlich Hämatemesis, mässige Schmerzen in der Magenegend, die bald nach der Blutung wieder abklingen. Nach d. Blutung Meläna. Alk und Nik. neg.
D.: Gastritis hyperacida chronica mit röntgenolog. nachweisbarem Ulcus am bulbus duod.
Leube und 50 bis 75 mg G 3012 täglich. Hatte nie Beschwerden.
12. W.W. 64 j. : schon vor ca. 20 Jahren wegen Magenbeschwerden hospitalisiert, dann beschwerdefrei bis vor 2 Jahren; damals saures Aufstossen, Magenbrennen 3 - 4 Stunden nach dem Essen. Nach kurzer Zeit wieder beschwerdefrei bis vor 14 Tagen; seither heftigere Beschwerden, schlaflos, appetitlos. Ass im Restaurant.
D.: röntgenolog. 2 kleine Duodenalulcera; keine Hyperazidität.
Von Anfang an Leube, eine Woche später dazu zuerst 50, dann 3 x 50 mg G 3012 täglich. Nach 3 Wochen Ulcera nicht mehr nachweisbar, beschwerdefrei entlassen.
13. M.K. 23 j. : seit 3 - 4 Monaten Schweregefühl im Epigastrium ca. 1/2 Std. nach d. Essen, etwas ausstrahlend nach re. 10 - 20 Zigaretten/die.
D.: Vegetative Neurose mit Aerophagie und leichter Gastritis hyperacida. Leube von Anfang an, nach 8 Tagen G 3012, zuerst 50 dann 3 x 50 mg/die. Später zusätzlich 3 x 1 Luminalette; Saridon. Die stark psychisch überlagerten Beschwerden sind bei der Entlassung subjectiv gebessert.

14. B.H. 54 j. : schon immer "Schwierigkeiten mit dem Essen". Vor 3 Wochen stechende Schmerzen im Epigastrium $\frac{1}{2}$ Stunden nach dem Essen, mit Herzklopfen verbunden. Wenn nach d. Essen liegt, weniger Beschwerden. Früher "berufsmässig" (Kellner) viel Alk., max 20 Zigaretten / die.
D.: röntgenologisch ulcus ventriculi; normacid.
Von Anfang an Leube, Valeriana, Luminal 0,1. Nach 1 Woche G 3012, 50, später 3 x 50 mg/die. Beschwerdefrei entlassen.
15. B.P. 38 j. : seit ca. 10 Jahren, vermehrt in den letzten Monaten, stechende Schmerzen und Krämpfe im Epigastrium einige Stunden nach dem Essen, zeitweise mit saurem Aufstossen. Gestern erbrochen, in der Toilette der Arbeiterkantine zusammengebrochen.
D.: Ulcus praepyloricum; normacid.
Anfänglich Leube fleischlos, dann Leube. Ab 9. Tag G 3012, zuerst 50, dann 3 x 50 mg. Vor dem Austritt noch Bismutum subnitricum. Beschwerdefrei entlassen.
16. V.L. 27 j. : typische Nierenkoliken bei röntgenolog. sicherem Stein.
G 3012 2 x 50 mg i.m.: kaum gebessert. Auf Spasmocibalgin 1 cc deutlich besser.
17. F.F. 41 j. : vor 5 Jahren hospitalisiert: hätte zu viel Magensäure gehabt. Vor 3 Monaten hätten Schmerzen im Oberbauch, ca. $\frac{1}{4}$ Stunde nach d. Essen, zugenommen. Erträgt kein Brot oder Fleisch. Saures Aufstossen, Magenbrennen. Häufig nachts Schmerzen. Beschwerden auf Milch gebessert. 10 - 15 Zigaretten / die.
D.: Ulcus duodeni. Hyperazidität.
Leube püriert, Heizkissen. Nach 8 Tagen G 3012, zuerst 50, dann 3 x 50 mg / die.
Nach 3 Wochen keine Senkung der Säurewerte, entlassen in nur mässig gebesserter Zustand.
18. C.G. 61 j. : Druckgefühl und Schwere im Oberbauch, beim Essen ver-schwindend; Maximum der Beschwerden nachts. Jetzt appetitlos, in den letzten 2 Monaten 11 kg abgenommen, obwohl Arbeit ausgesetzt. 3 Toscani, 2 l Most.
D.: röntgenologisch Nische, die sich später als Carcinom entpuppt.
Leube, Luminal 0,2, G 3012 3 x 50 mg. Zusätzlich wegen unbeeinflussten Schmerzen Spasmocibalgin. Weil G 3012 nicht wirksam nach 3 Wochen abgesetzt.
Die Nische entpuppt sich als Ca, ungeheilt entlassen.
19. O.H. 39 j. : heftige, krampfartige Beschwerden im Epigastrium
D.: Magerkeit, unklare Beschwerden. Psychiatrisch: Charakterneurose.
Unter Leube und 3 x 50 mg G 3012 unveränderte Beschwerden, ebenso unter Bismutum subnitricum und Targesinspülungen.
Auf Alucol, Bellergeral und Bismutum subnitricum unwesentliche Besserung. Entlassung unwesentl. gebessert als Charakterneurose.
20. N.N. 83 j. : Schmerzen in der Magengegend.
D.: Ulcus juxtaepyloricum.
Unter Leube und G 3012 Besserung der Beschwerden.

Ambulante Beobachtungen

Bei der klinisch-stationären Behandlung des ulcus pepticum und der vegetativen Dystonien ist die Beurteilung des therapeutischen Effektes eines neuen Pharmakons vor allem dadurch erschwert, dass hier schon normalerweise die Versetzung des Patienten in eine andere "Athmosphäre", das heisst: die Ruhe, die psychische Beeinflussung, die veränderte Kost usw., einen wesentlichen Einfluss auf die Besserung des Zustandbildes ausüben. Da das Präparat jedoch vor allem auch in der ambulanten Praxis anwendbar sein sollte, haben wir es als unumgänglich erachtet, es auch einer Serie von 30 ambulant behandelten Patienten mit ulcus pepticum oder funktionellen Magenstörungen zu verabreichen. Schwerere spastische Krankheitsbilder (Koliken) haben wir von den Beobachtungen ausgeschlossen, da hier schon die wenigen Resultate aus der Klinik eindeutig negativ waren.

Die Medikation des Versuchspräparates wurde im Allgemeinen mit Dosen von 6 x 1 Dragée à 25 mg G 3012 während ca. vier Wochen durchgeführt. Die so erzielten Resultate sind in Tabelle 2 kurz zusammengefasst.

Tabelle 2

subjektive Angaben	die Fälle Nr.	insgesamt
beschwerdefrei	8, 10, 14, 15, 18, 26	6
etwas gebessert	3, 5, 6, 9, 11	5
nicht beurteilbar	27	1
keinerlei Besserung	alle übrigen	18

Nebenwirkungen: keiner der ambulant mit Dosen von 150 bis 225 mg G 3012 täglich (höchste Einzeldosis = 50 mg) behandelten Patienten gab irgendwelche Nebenerscheinungen an.

Die fraktionierte Magenausheberung, die bei 7 Patienten je am Anfang und am Schluss der Medikation vorgenommen wurde, ergab keinerlei Anhaltspunkte für eine Senkung der Magensaftazidität durch diese Medikation (vgl. oben!)

G 3012 schien auch bei den ambulanten Beobachtungen, obwohl auch schon wegen der geringen Zahl der Fälle keine sichere Feststellung möglich ist, verschiedentlich anderen Medikamenten wie Bellergal, DHE compos., manchmal auch einfachen sedativen Brommedikationen, unterlegen.

Kasuistik der 30 ambulant mit G 3012 behandelten Fälle:*

1. M.B. 45 j. : seit Kindheit gelegentlich Magenbeschwerden bei strenger Arbeitsbelastung. Ca. eine Stunde nach dem Essen schmerzhafter Magendruck in der Magengrube.
D.: funktionelle Magenstörung mit hypaziden Werten. Unauffälliger Röntgenbefund.
Res.: nach 4 Wochen keinerlei Besserung. Vor 6 Jahren bei gleichen Beschwerden Sedativa: damals nach 1 Monat beschwerdefrei.
2. B.H. 38 j. : sehr erregbarer Patient mit Suspicion ulceris duod. vor 3 Jahren. Seither rezidivierende Beschwerdeschübe, Druck in Magengrube nach dem Essen, Hungerschmerzen. Bei starkem Magendruck schafft selbstausgelöstes Erbrechen Erleichterung.
D.: Ulcusdiathese mit Hyperazidität. Normaler Röntgenbefund.
Res.: nach 4 Wochen kaum gebessert. Beim letzten Schub mit Syntrogel und Banthine nach 4 Wochen beschwerdefrei.
3. L.F. 34 j. : Schmerzen im Oberbauch bei leerem Magen, "Kötzeligefühl", Rumpeln im Bauch, Flatulenz.
D.: funktionelle Magenstörung mit Gastritis.
Res.: nach 4 Wochen kein "Kötzeligefühl" mehr, Druck unter dem Rippenbogen unverändert. Will keine Dragées mehr; sie hätten nichts geholfen. Die Medizin vom letzten Mal (Sedativum) hätte eher mehr geholfen.
4. E.L. 47 j. : seit 2 Jahren in unangenehmen Lebenssituationen Magenkrämpfe, zeitweise mit Erbrechen.
D.: funktionelle Magenbeschwerden mit Kletterkurve.
Res.: die Krämpfe treten auch unter der Medikation auf. Vor 2 Jahren gleiche Beschwerden nach gründlicher Aussprache gebessert.
5. D.J. 23 j. : schmerzhafter Magendruck beim Erwachen, zeitweise Hungerschmerz. Auf Diät keine Besserung.
D.: Ulcusdiathese.
Res.: nach 3 Wochen keine wesentliche Besserung.
6. F.W. 35 j. : Schlaflosigkeit, allgemeine Nervosität. Magendruck und Magenbrennen besonders 1 - 2 Std. nach dem Essen seit 4 Wochen.
D.: Neurovegetative Dystonie mit Magenbeschwerden. Röntgenolog.: Reizmagen mit Hypersekretion.
Res.: nach 4 Wochen keine Magenbeschwerden mehr. Nervositas idem. Pat. hat von sich aus gleichzeitig die Arbeit niedergelegt.
7. H.J. 26 j. : nach Misserfolg im Beruf sehr erregbar, ab 16 Uhr schmerzhafter Magendruck, gegen Abend Kopfweh.
D.: Vegetat. Dystonie mit Magenbeschwerden, Rö o.B.
Res.: Nach 4 Wochen keinerlei Besserung
8. H.H. 28 j. : seit 1 1/2 Jahren saures Aufstossen und Sodbrennen, hauptsächlich kurz nach dem Essen und nachts.
D.: Hypazide Gastritis, Rö o.B.
Res.: nach 1 Woche beschwerdefrei.

* Wo über die Therapie keine besonderen Angaben gemacht werden, wurde während 4 Wochen 6 x 1 Dragée à 25 mg G 3012 / die verabreicht.

9. H.E. 23 j. : seit ca. 1 Jahr anfallsweise Druckgefühl im Magen mit Blähungen, morgendlichem Brechen. Auch tagsüber häufiges Brechen, das durch Druck auf den Magen selbst ausgelöst wird und Erleichterung bringt. Obstipatio.
D.: funktionelle Magenstörung, röntgenologisch hypotoner Magen.
Res.: subjektiv weniger aufgetrieben, kein Erbrechen mehr. Obstipatio idem.
Pat. hat gleichzeitig die unangenehme Stelle verlassen und den Zigarettenkonsum von 20 auf 6 Stück pro Tag reduziert.
10. B.B. 59 j. : Magenoperation nach Billroth II vor 19 Jahren. Zuerst beschwerdefrei, 2 Jahre später jedoch bei der Frankenabwertung zu- und abnehmende Beschwerden in Form von Magendruck, Blähung, zeitweise Krämpfen. Isst und trinkt reichlich schwerverdauliche Spezialitäten.
D.: Hochgradige Gastritis bei Resektionsmagen.
Th.: mit je 2 Dragées à 25 mg. zu den drei Hauptmahlzeiten und 3 x 1 Dragée zwischen denselben
Res.: verschwinden die Beschwerden. Pat. fand, er "müsse jetzt einmal Ruhe haben" und "baute" sich selber eine Diät. Daneben ist er überzeugt, dass die Dragées geholfen haben und nimmt sie gewissenhaft weiter.
11. K.W. 35 j. : seit ca. 1 Jahr Magenbrennen, lästiges Aufstossen, Blähungsgefühl, Rumpeln und Kribbeln im Bauch, unruhiger Schlaf, besonders bei starker Arbeitsbelastung.
D.: Gastroduodenitis in hypertonisch-hyperkinetischem Hackenmagen.
Res.: angebl. besserer Schlaf bei nur unwesentlicher Besserung des Gesamtzustandes. Vor $\frac{1}{2}$ Jahr auf 4 x 1 Panthogel und Targasin-Magenspülungen rasch beschwerdefrei.
12. Z.M. 23 j. : Uebelkeitsgefühl mit häufigem Erbrechen. Obstipatio.
D.: Neurose nach Unglück in der Familie.
Res.: nach Monaten noch nicht gebessert. Ferienaufenthalt bei Verwandten schafft schlagartig, aber nur vorübergehend, vollständige Beschwerdefreiheit.
13. R.H. 49 j. : häufige, emotiv bedingte Durchfälle seit Jahren, Aufstossen, Flatulenz, Schlaflosigkeit.
D.: Vegetative Dystonie mit Aerophagie und erhöhtem Grundumsatz.
Res.: keine Besserung. Abklärung in mediz. Klinik und alle andern versuchten Medikamente erfolglos.
14. N.A. 38 j. : selbständiger Kaufmann mit "Gehetz" klagt seit Jahren über Hungerschmerz.
D.: funktionelle Magenstörung, hypertonisch-hyperkinetischer Hackenmagen, spastisches Reizcolon.
Res.: nach 4 Wochen beschwerdefrei.
15. S.M. 32 j. : heftige Schmerzen unter processus xiphoides mit Brechreiz und teilweise Erbrechen wenn der Mann (Flieger) in erhöhter Lebensgefahr ist.
D.: Angstdysphagie.
Res.: nach 1 Woche beschwerdefrei. Die Angst wurde der Patientin ausgedrückt und, wenn der Mann heil zurückkehrte, von ihr selbst als unsinnig erkannt.
16. K.S. 63 j. : Magenbrennen, Uebelkeit seit Jahren.
D.: chronische hypazide Gastritis
Resultat: wirkungslos.

17. W.P. 47 j. : Ulcus duodeni-Beschwerden mit Rezidiv bei nervöser Belastung. Starke Schmerzen ausstrahlend von der Magengrube nach li mehr als nach rechts.
D.: Ulcusdiathese, Reizmagen, stark deformierter Bulbus.
Res.: unge bessert. Auch eine Reihe anderer Medikamente ist wirkungslos.
18. G.S. 61 j. : Magendruck nach dem Essen, gelegentlich Krämpfe in der Magengegend, zeitweise Magenschmerzen beim Erwachen.
D.: funktionelle Magenstörung bei Cholelithiasis. Gallenblase röntgenologisch nicht darstellbar.
Res.: nimmt G 3012 während 3 Monaten. In dieser Zeit beschwerdefrei. Nach Absetzen von G 3012 wieder "typische Magenkoliken".
19. M.E. 22 j. : seit Pubertät Migräne, Magenschmerzen und Magenbrennen 2 Stunden nach dem Essen. Pollakisurie.
D.: neurovegetative Dystonie
Res.: nach 2 Monaten keine Besserung. Gleiche Beschwerden verschwanden vor 1 1/2 Jahren auf Bellergal liquidum in 6 Wochen vollständig.
20. B.M. 42 j. : seit 1934 typische Ulcusbeschwerden.
D.: Ulcus duodeni mit Pylorospasmus und leichter Stenosierung.
Res.: keine Besserung.
21. B.W. 34 j. : starke Hungerschmerzen, gelegentlich Erbrechen von Speiseresten und Galle.
D.: Cholecystitis; Status nach ulcus duodeni mit verzogenem Bulbus.
Res.: keine Besserung. Sofortige Besserung auf Syntrogel und Belladenal.
22. K.J. 33 j. : Magenschmerzen in Magengrube, ausstrahlend nach links und rechts entlang dem Rippenbogen. Starke psychische Spannungssituation.
D.: Neurogene Gastritis mit Hypersekretion.
Res.: nach 2 Monaten keine Besserung. Schlagartig beschwerdefrei nach Aufgabe des Arbeitsplatzes.
23. M.M. 40 j. : vor 8 Jahren ulcus ventriculi; geheilt. Später gelegentlich kurze Schmerzperioden. Seit Sommer 52 auf psychische Belastung anfallsweise starke Schmerzen in der linksseitigen Magengegend ohne klaren Zusammenhang mit Essen oder Tagesrhythmus.
D.: funktioneller Reizmagen.
Res.: keine Besserung.
24. M.A. 60 j. : Inappetenz, Schlaflosigkeit, Oesophagospasmen nach psychischem Shock.
D.: Vegetative Dystonie.
Res.: auf G 3012 keine Besserung. Beschwerdefrei auf sedative Brommedikation.
25. F.M. 77 j. : Hungerschmerz in der Magengrube, nach re entlang dem Rippenbogen und auch etwas nach li ausstrahlend. Besserung der Beschwerden nach Nahrungsaufnahme.
D.: ulcus ventriculi an der kleinen Kurvatur.
Res.: auf G 3012 wie auf andere Medikamente keine Besserung. Ambulant keine Besserungsaussichten.
26. H.L. 42 j. : schubweise (jeweils bei schwerer Arbeit: Heuet, Ernte) Nüchternschmerz
D.: ulcus duodeni, röntgenologisch gesichert.
Res.: G 3012 vom 20.10. bis 5.12. Am Ende der Behandlung beschwerdefrei. Als Bauersfrau hat sie es jetzt aber auch wieder weniger streng.

27. H.M. 24 j. : Schmerzen in der Lebergegend, ausstrahlend nach dem Rücken, Druck auf Atmungsorgane, Aerophagie, Zittern.
D.: Vegetative Dystonie mit hypertonischem Hackenmagen, Gallenblase röntgenologisch o. B. Familienkonflikte.
Res.: unbekannt.
28. Z.A. 53 j. : hätte immer "etwas nervösen Magen" gehabt, jetzt Aufstossen 1/2 Stunden nach dem Essen, Gefühl von Blei im Magen, übermüdet.
D.: funktionelle Magenstörungen bei konstitutioneller Nervosität.
Res.: keine Besserung. Auf Brommedikation und Ferien beschwerdefrei.
29. W.J. 46 j. : Migräne seit 15 Jahren, in letzter Zeit begleitet von "Magenstörungen". Gelegentlich Galle-Erbrechen.
D.: funktionelle Magenstörung, Föhnempfindlichkeit, Migräne.
Res.: G 3012 wirkungslos, auf DHE compositum deutlich gebessert.
30. L.H. 55 j. : konstitutionelle vegetative Dystonie, seit Jahren funktionell bedingte, periodisch auftretende Durchfälle. Vegetativ bedingte Zirkulationsstörungen mit gelegentlichen Ohnmachten. Magen-Darm-Krämpfe.
D.: vegetative Dystonie mit spastischem Reizcolon.
Res.: keine Besserung auf G 3012, beschwerdefrei auf Bellergal in Kombination mit Bismuth-Calzium.

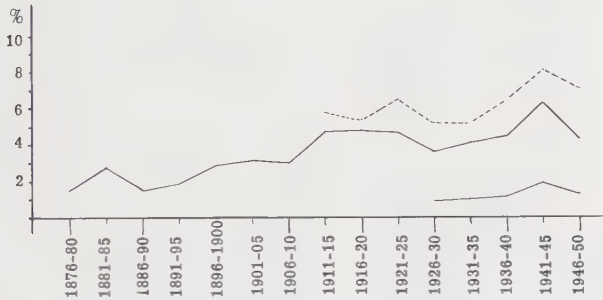
Diskussion

Vor der Beurteilung der Resultate sei uns ein äusserst kurzgehaltener Hinweis auf das Gesamtproblem der vegetativ-dystonisch bedingten Magen-Darmbeschwerden und unter ihnen des ulcus pepticum erlaubt, auf das wir hier für die Beurteilung eines eventuellen therapeutischen Effektes vor allem eingehen möchten.

C.R. Pemberton schrieb schon vor nahezu 150 Jahren: "Jederman weiss, dass der Magen ... nicht nur an einigen ihm eigentümlichen Krankheiten leide, sondern dass er, auch vermittels des Consensus, worin er mit andern Organen steht, mit in das Leiden derselben einbezogen werde." Wenn uns auch seither zusammenfassende Uebersichten über klinische und pathologische Erfahrungen und die klassischen Beobachtungen am Tierversuch in mancher Beziehung tieferen Einblick in die mannigfaltigen Zusammenhänge von Aetiologie und Pathogenese der vegetativ-dystonisch bedingten Magen-Darm-Störungen von der oft nur lästigen Aerophagie bis zum teilweise äusserst schmerzhaften Ulcus pepticum gebracht haben, so sind doch die inneren Zusammenhänge auch heute noch lange nicht genügend bekannt und geklärt.

Und keines der mannigfachen, als Adjuvantien für die Ulcusterapie empfohlenen Mittel von der einfachen Traubenzuckerlösung über die unspezifischen Reizkörper bis zu den Hormonen vermochte die deutliche Zunahme der Ulcusfälle aufzuhalten, die in den verschiedensten Ländern an Kliniken und pathologischen Instituten übereinstimmend beobachtet wurde. Als kleines Beispiel dieser Zunahme seien hier

zwei Auszüge aus den Statistiken des pathologischen Institutes der Universität Bern und der medizinischen Universitätspoliklinik Zürich kurvenmässig wiedergegeben (Kurve 3.).



Kurve 3 : Prozentuale Häufigkeit der ulcera peptica bezogen auf die Gesamtheit der behandelten Patienten resp. der Sektionen.

--- = ulcera peptica incl. Narben am pathol. Institut Bern

— = ulcera peptica: 1876 - 1950 am pathol. Institut Bern

1926 - 1950 an d. mediz. Poliklinik Zch.

N.B. Zur Erreichung besserer Uebersichtlichkeit sind die Zahlen von je 5 aufeinanderfolgenden Jahren zu einem Durchschnittswert zusammengefasst worden.

Der Wert der Statistik, "dieser übelbeleumdeten Methode in der Medizin" (Martini), lässt sich diskutieren. Die übereinstimmend sprunghafte Zunahme der Ulcusfälle in allen bekannten Ulcusstatistiken zu Zeiten erhöhter äusserer Spannung weist unseres Erachtens aber doch deutlich auf einen Zusammenhang zwischen Ulcusfrequenz und erhöhter somatisch-psychischer Belastung hin. Dieser Zusammenhang scheint auch im Ablauf der Ulcuskrankheit beim einzelnen eine entscheidende Rolle zu spielen. So wissen wir, dass "auch ohne ärztliche Beeinflussung Perioden völligen Wohlbefindens mit Zeiten erheblicher Beschwerden abwechseln" (Steurer). Und in Uebereinstimmung mit verschiedenen anderen Autoren stellte Bubb bei der Nachkontrolle einer Anzahl von ihm in der Klinik beobachteter Ulcus-Patienten 3 Jahre nach der klinischen Behandlung fest, dass sich die Lebenssituation jener Patienten, die in diesem Intervall Rezidiv-frei geblieben waren, nach ihrem Dafürhalten verbessert hatte. "Unsere Aussicht", schliesst Bubb, "Ulcuspationen erfolgreicher als bis jetzt behandeln zu können, gründet sich in erster Linie auf die Möglichkeit, dem psychischen Faktor in umfassender Weise Rechnung zu tragen".

Ganz streng formulieren Martin und Lewis diese Ansicht, wenn sie auf Grund einer Katamnese von 337 in den Jahren 1934 - 38 in der Klinik beobachteten Ulcus-patienten 1949 zum Schluss kommen: "Medical treatment did not appear to have influenced the natural course of the disease".

Wenn wir G 3012 gleichwohl am Patienten prüften, so geschah das, um zu eruieren, ob dem im Tierversuch festgestellten spasmolytischen, lokalanästhetischen und säuresenkenden Effekt des Präparates eventuell bei vegetativ-dystonischen Magen-Darm-Beschwerden eine therapeutisch auswertbare subjektiv-symptomatische Besserung entspricht, analog zum Beispiel der dem Banthine zugeschriebenen Wirkung.

Beurteilung der Resultate

Die an und für sich schwierige Beurteilung der Wirksamkeit eines Therapeutikums wurde dadurch erleichtert, dass wir von dem zu prüfenden Medikament lediglich eine subjektiv-symptomatische Wirkung erwarteten. So konnten wir uns ausnahmsweise für die Beurteilung auf die vom Patienten angegebenen subjectiven Beschwerden stützen.

Um einen kausalen Zusammenhang zwischen Verabreichung des Medikamentes und Minderung oder Verschwinden des Schmerzes wenigstens mit Wahrscheinlichkeit annehmen zu dürfen, mussten wir einmal die Wirkung helfender Nebenumstände nach Möglichkeit ausschalten und einen einigermaßen evidenten zeitlichen Zusammenhang zwischen Medikation und Rückgang der Beschwerden verlangen.

Helfende Nebenumstände wie Ruhe, Suggestion usw. spielen überall dort eine kaum massgebliche Rolle, wo die Gewalt des Schmerzes sehr gross ist wie bei Koliken oder Tenesmen. In diesen Fällen erwies sich G 3012 auch in einer Dosis, die zweimal unangenehme Nebenwirkungen in Form von Schwindel oder Benommenheit bewirkte (100 mg. s.c. oder i.m.), als zu schwach. Spasmocibalgin erwies sich hier als deutlich wirksam.

Die übrigen klinisch-stationär beobachteten Fälle scheinen uns in Bezug auf Wirksamkeit oder Nichtwirksamkeit des Versuchspräparates keinerlei Schlüsse zuzulassen, da die gleichzeitige Veränderung der "Umweltsbedingungen", wie Herausnahme des Patienten aus Arbeit und Alltag, seine Verbringung in eine ruhige, um ihn besorgte Umgebung usw. sich in der heilungsfördernden Wirkung nicht beurteilen lassen. So verlieren in der Klinik "3/4 der Ulcuskranken nach 3 - 4 Tagen ihre Beschwerden ohne jede besondere Therapie" (Martini). Eine nähere Besprechung dieser Fälle erübrigt sich daher, besonders da ein signifikanter zeitlicher Zusammenhang zwischen Medikation und Schmerzlinderung nur einmal (Fall 4) und auch da nur andeutungsweise zu beobachten war.

Wir legen daher das Hauptgewicht auf die ambulant erzielten Resultate. Wir bemühten uns, das Präparat ohne irgendwelche subjektive Beeinflussung des Kranken abzugeben. Auch haben wir den Patienten, soweit er nicht von sich aus eine diesbezügliche Aenderung herbeiführte, in den bisherigen "äusseren Umständen" belassen, das heisst: keine Diät, keine Aufgabe der momentanen Beschäftigung und keine Aenderung der Lebensgewohnheiten -auch nicht zum Beispiel bezüglich des Nikotinkonsums- angeordnet, eben gerade weil wir uns bewusst waren, einen wie starken Einfluss solche äussere Umstände sowohl auf die Entstehung als auch auf die Heilung vegetativ-dystonischer Magen-Darm-Beschwerden und mit ihnen des Ulcus pepticum haben können.

Von den so beobachteten Ulcus-Patienten wurde eine Patientin (Fall 26) nach sechswöchiger Behandlung mit 6 x 25 mg G 3012 beschwerdefrei. Bei der ausgesprochenen spontanen Heilungstendenz des ulcus duodeni, die nach Fasching gerade in der Zeit zwischen der vierten und achten Woche am grössten ist, glauben wir dieses Resultat kaum als positiv für das Medikament auswerten zu dürfen. Die übrigen Ulcus-Patienten, unter ihnen allerdings auch äusserst "therapieresistente", gaben unter oben genannter Dosierung keinerlei Besserung an.

Die restlichen 24 Patienten klagten bei Behandlungsbeginn über verschiedenste Magenbeschwerden. Von ihnen wurden im Verlauf der Behandlung 5 nach 1 bis 4 Wochen beschwerdefrei. Ein Patient mit schwerer Gastritis in nach Billroth II operiertem Ulcusmagen hielt von sich aus wieder die ihm früher vorgeschriebene Diät ein. Bei einer Patientin mit Angstdysphagie milderten sich zur Zeit der Therapie schon die angstbedingenden Zustände. Bei den übrigen Patienten, besonders bei G.S. (18), bei dem nach Absetzen des Medikamentes die typischen "Magenkoliken" wieder auftraten, scheint ein Zusammenhang zwischen Medikament und Besserung immerhin möglich.

Fünf weitere Patienten verspürten eine nur unwesentliche Besserung; einer unter ihnen gab an, ruhiger zu schlafen. Zwei Patienten hatten gleichzeitig von sich aus entweder die Arbeit ausgesetzt oder den ihnen unangenehmen Arbeitsplatz gegen einen andern eingetauscht. So geringgradige Besserungen dürfen ja wohl für eine Beurteilung nicht verwendet werden.

18 Kranke gaben auch nach einer vierwöchigen Behandlung mit 6 x 25 mg G 3012 täglich noch keinerlei Besserung an. Ein Teil von ihnen war auch gegenüber anderen Medikamenten "therapieresistent", insgesamt 13 Patienten reagierten aber entweder bei früheren, ähnlichen Beschwerdeschüben oder bei der jetzigen Erkrankung vorteilhaft auf andere therapeutische Massnahmen, acht davon zum Beispiel auf einfache Brom-Sedativa, Belladenal, Bellergal oder DHE-compositum.

Nur bei drei von dreissig ambulant beobachteten Patienten lässt sich also bei kritischer Beurteilung ein kausaler Zusammenhang zwischen Medikation von 6 x 25mg G 3012 täglich und der eintretenden Beschwerdefreiheit vermuten. In keinem Fall trat eine "frappante" Besserung, zum Beispiel 1/2 bis 1 Stunde nach Einnahme des Medikamentes ein. Bei der "Launigkeit" der vegetativ-dystonischen Beschwerden erschienen uns diese Resultate als so unbefriedigend, dass wir von umständlicheren Untersuchungen wie Röntgenkontrollen, Messungen der Magenmotilität und Kontrollversuchen mit "Placebos" glaubten absehen zu dürfen. Weitere Versuche mit gleichen Dosierungen erscheinen nicht gerechtfertigt.

Zusammenfassung

Das Hydrochlorid des Diäthylaminoäthyl-o-xylyl-cyclopentan-carboxylats (G 3012) erwies sich bei der pharmakologischen Prüfung am Kaninchen als Spasmolyticum der glatten Muskulatur, lokales Schleimhutanästhetikum und Inhibitor der Magensäureproduktion, ähnlich also wie einige heute im Handel befindliche Präparate, z.B. Banthine oder Prantal. Wir haben es, nachdem es an 10 Probanden in der gewählten Dosis von 3 - 6 x 50 mg/die als für den Menschen vollkommen unschädlich befunden wurde, klinisch-stationär an 20 und ambulant an 30 Patienten mit Koliken, Tenesmen, ulcera peptica und funktionellen Magen-Darm-Störungen überprüft.

Bei kritischer Beurteilung sind die mit Dosen von 100 bis 225 mg/die, verteilt auf 4 - 6 Einzeldosen, erzielten Resultate unbefriedigend. Für eine Senkung der Magensäurewerte unter der Medikation fanden wir keine Anhaltspunkte. Nebenerscheinungen in Form von Schwindel oder Benommenheit traten nur bei zwei Patienten nach Einzeldosen von 100 mg parenteral auf; einer der Probanden klagte über Trockenheit im Mund nach peroraler Medikation von 100 mg/dosi in nüchternen Magen.

Versuche mit Dosen von 400 - 600 mg täglich, Dosen also, wie sie vom Banthine und neuerdings auch vom Prantal her bekannt sind, könnten (-allerdings mit dem Risiko von vermehrten Nebenwirkungen-) noch durchgeführt werden.

Literaturverzeichnis

- Abbot, F.K. et al.: The action of Banthine on the stomach and duodenum of man with observations on the effect of Placebos. *Gastroenterology* 20, 249 (1952).
- Bennett, T.J. & J.F. Venables: The effect of the emotions on gastric secretion and motility in the human being. *Brit. Med. Journal* 1920, 662.
- Bergmann, G.v.: Funktionelle Pathologie. 2. Aufl. Berlin, Springer 1936.
- Bubb, W.: Erfahrungen bei der Behandlung der Ulcuskrankheit mit Mitteil-
ung einer vergleichweisen Behandlung mit Diät-Ruhe-Kur und
dem Magen-Dünndarm-Präparat Robuden. *Schw. Med. W. schr.*
1949, 663.
- Falconer, B.: Ueber die peptischen Läsionen. G. Fischer, Jena, 1943.
- Fasching, H.: Spontanheilungen des unbehandelten peptischen Geschwürs. *Med.*
Mon. Schrift 1949, 615.
- Geigy, I.R. & Cie.: Interne Orientierung über die Versuchspräparate G 3012 und
G 4002.
- Glatzel, H.: Ulcuspersönlichkeit und Ulcuserlebnis. *Klin. W. schrift* 24/25,
257 (1917).
- Handbuch der inneren Medizin, G.v. Bergmann et al. Bd. 3, 1. Teil. Springer,
Berlin 1953.
- Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie v. A. Bethe et al. Dritter
Band, Bd. II, Springer, Berlin 1927.
- Henning, N.: Die konservative Behandlung des ulcus pepticum. *Aerztl.*
Wschrift 7, 665 (1952).
- Ivy, A.C. et al.: Peptic ulcer. The Blakiston Comp. Philadelphia-Toronto, 1950.
- Kisskalt, K.: Theorie und Praxis der medizinischen Forschung. Verlag f.
angew. Wissenschaften, Wiesbaden 1952.
- Krankheitsstatistik der mediz. Universitätspoliklinik Zürich 1925-52.
- Kürten, H.: Ambulante Ulcusterapie. *Münch. M. Wschr.* 89, 257 (1942).
- Martin, L. & Lewis, N.: Peptic ulcer cases reviewed after ten years. Effect of
medical treatment and indications for gastrectomy. *Lancet*
1949 II, 1115.
- Martini, P.: Methodenlehre der therapeutisch-klinischen Forschung. Sprin-
ger, Berlin-Göttingen 1947.
- : Wege und Irrwege der therapeutisch-klinischen Forschung.
Dtsche M. Wschr. 1940, 841.
- Norpoth, L.: Gegenwärtiger Stand der Ulcusbehandlung. *Dtsche M. Wschr.*
77, 1281 (1952).
- Pemberton, C.R. Praktische Abhandlung über verschiedene Krankheiten des Unter-
leibs. Nach d. 3. Ausgabe aus dem Englischen übersetzt von
Dr. G.v.d. Busch. Dr. J.A. Albers Verlag, Bremen.
- Reichert, F.: Magen- und Zwölffingerdarmgeschwür. *Dtsche M. Wschr.* 1940,
633.
- Sandweiss, D.J.: Peptic ulcer. Clinical aspects, Diagnosis, Management. W.B.
Saunders Comp. Philadelphia-London 1951.
- Schüpbach, A.: Wir Aerzte gestern und heute. *Schw. M. Wschr.* 83, 911 (1953)
- Sektionsstatistik und -protokolle d. Path. Inst. Univ. Bern 1876-1952.
- Steuer, K.: Ueber Dauerresultate der internen Magengeschwürstherapie.
Erg. inn. Med. 59, 100 (1940).
- Vogt, A.: Ueber das Verhalten der Häufigkeit des Magen- und Zwölffinger-
darmgeschwürs in den letzten 12 Jahren. *D. M. Wschr.* 1950, 349.
- Wagner, S.: Die Formen der vegetativ-nervösen Disharmonie in ihrer Bedeu-
tung für Entstehung und Heilung der Geschwüre am Magen und
Zwölffingerdarm. *Dtsche M. Wschr.* 1950, 129.
- Werthemann, A.: Path. Anatomie und Pathogenese des ulcus pepticum. Ciba-
Symposium I, 50 (1953).
- sowie diverseste Arbeiten aus verschiedenen Ländern über ältere und neuere, für die
Therapie des ulcus pepticum empfohlene Methoden und Präparate mit spezieller Be-
rücksichtigung der neueren sekretions- und motilitätshemmenden Mittel.

Curriculum vitae

Geboren am 3. Juni 1926 in meiner Heimatstadt Zürich besuchte ich daselbst von 1933-39 die Primarschule. Dann zog ich ans Gymnasium Engelberg wo ich 1946 die eidgenössische Maturitätsprüfung nach Typus A bestand. Im Herbst 1946 an der Universität Zürich immatrikuliert bestand ich hier im Sommer 1947 das erste, im Frühjahr 1949 das zweite medizinische Propädeutikum. Die klinischen Semester belegte ich in Zürich, Montpellier und Paris. Im Mai 1953 wurde mir in Zürich das eidgenössische Arzt Diplom erteilt.

Zum Schluss sei es dem Verfasser gestattet, allen, die beim Zustandekommen dieser Arbeit in irgend einer Weise mithalfen, aufrichtig zu danken. Besonderer Dank sei den Herren P.D. Dr.med. Sven Moeschlin, der die Arbeit leitete, Dr.med. A. Hämmerli, der mir in grosszügiger Weise bei der Durchführung der ambulanten Untersuchungen behilflich war, und Dr.med. O. Kym von der Firma I. R. Geigy A.-G. ausgesprochen.

